

khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch acid phosphomolybdic 20 % trong ethanol (TT), sấy ở 105 °C trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng thường.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Vết tạp chất có R_f tương ứng vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) không được có kích thước lớn hơn hoặc đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (acid lithocholic không quá 0,1 %).

Vết tạp chất có R_f tương ứng vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) không được có kích thước lớn hơn hoặc đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (acid chenodeoxycholic không quá 1,5 %).

Các vết tạp chất khác không được có kích thước lớn hơn hoặc đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước - acid phosphoric (77 : 23 : 0,6).

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch chứa 3,75 mg/ml propylparaben trong pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 3,75 mg/ml acid ursodeoxycholic chuẩn trong dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 37,5 mg acid ursodeoxycholic vào bình nón có nút mài. Thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, lắc bằng máy lắc cơ học trong 15 min. Siêu âm ở 40 °C trong 15 min và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector chỉ số khúc xạ ở nhiệt độ 40 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối so với acid ursodeoxycholic của propylparaben là 0,73; độ phân giải giữa pic acid ursodeoxycholic và pic propylparaben không nhỏ hơn 3,0; số đĩa lý thuyết tính trên pic acid ursodeoxycholic không nhỏ hơn 1600; hệ số đối xứng của pic acid ursodeoxycholic không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ giữa diện tích pic acid ursodeoxycholic và diện tích pic chuẩn nội thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm acid ursodeoxycholic, $C_{24}H_{40}O_4$, trong chế phẩm dựa vào tỷ lệ giữa diện tích pic acid ursodeoxycholic và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{40}O_4$ của acid ursodeoxycholic chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

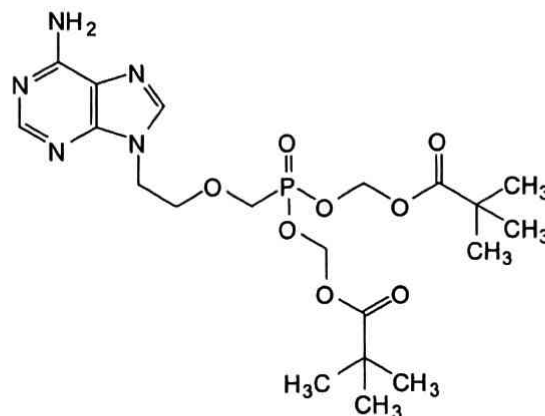
Loại thuốc

Nhóm acid mật và dẫn xuất.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg; 300 mg.

ADEFOVIR DIPIVOXIL



$C_{20}H_{32}N_5O_8P$

P.t.l: 501,5

Adefovir dipivoxil là diester của acid [[2-(6-amino-9H-purin-9-yl)ethoxy]methyl]phosphonic và hydroxymethyl pivalat, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{20}H_{32}N_5O_8P$, tính theo chế phẩm khan và không có dung môi.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong ethanol và thực tế không tan trong nước.

Định tính

A. Hòa tan khoảng 50 mg chế phẩm cùng 3 - 5 giọt aceton (TT) trong cối mã não. Sau khi dầu xuất hiện do dung môi bay hơi, nghiền bằng chày đến khi xuất hiện kết tủa màu trắng, làm khô tủa dưới đèn hồng ngoại trong 15 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của adefovir dipivoxil chuẩn được chuẩn bị trong cùng điều kiện.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm nồng độ 20 µg/ml trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 259 nm.

C. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

D. Trộn đều khoảng 0,1 g chế phẩm và 1 g natri carbonat khan (TT) trong chén sứ, làm nóng chảy hỗn hợp, để nguội và thêm 20 ml nước để hòa tan và lọc. Trung hòa dịch lọc bằng dung dịch acid nitric (TT), dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml methanol (TT). Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ

VIÊN NÉN ADEFOVIR DIPIVOXIL

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

lục 9.3), nếu dung dịch đục thì không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu I (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,025 M.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung môi hòa tan: Pha động A - pha động B (82 : 18).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa chế phẩm nồng độ 1 mg/ml trong dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa adefovir monopivoxil chuẩn nồng độ 5 µg/ml trong dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa adefovir chuẩn nồng độ 5 µg/ml trong dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi hòa tan.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa adefovir chuẩn 0,5 µg/ml, adefovir monopivoxil chuẩn 0,5 µg/ml, adefovir dipivoxil chuẩn 0,2 mg/ml trong dung môi hòa tan, siêu âm trong nước đá nếu cần.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	82	18
1	82	18
9	42	58
11	35	65
18	21	79
20	21	79
20,5	82	18

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic của adefovir và pic của adefovir monopivoxil ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của adefovir monopivoxil và pic của adefovir dipivoxil ít nhất là 9.

Tiến hành sắc ký với các dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và dung dịch thử.

Tính hàm lượng các tạp chất adefovir monopivoxil và adefovir nếu có dựa vào diện tích pic adefovir monopivoxil và adefovir trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của chuẩn tương ứng.

Giới hạn:

Adefovir monopivoxil: Không được quá 1,0 %.

Adefovir: Không được quá 0,5 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tổng các tạp chất: Không được quá 2,0 %.

Dung môi tồn dư

Xác định các dung môi aceton, dicloromethan, acetonitril, toluen và N,N-dimethylformamid bằng phương pháp phù hợp và theo các yêu cầu giới hạn quy định tại Phụ lục 10.14 Xác định dung môi tồn dư.

Kim loại nặng

Không được quá 0,001 % (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol* (TT) tiến hành thử theo Phương pháp 1. Dùng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung môi hòa tan, điều kiện sắc ký, dung dịch phù hợp hệ thống và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm nồng độ 0,2 mg/ml trong dung môi hòa tan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa adefovir dipivoxil chuẩn nồng độ 0,2 mg/ml trong dung môi hòa tan.

Tính hàm lượng $C_{20}H_{32}N_5O_8P$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic adefovir dipivoxil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{20}H_{32}N_5O_8P$ trong adefovir dipivoxil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 2 °C - 10 °C.

Loại thuốc

Kháng virus.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN ADEFOVIR DIPIVOXIL

Là viên nén chứa adefovir dipivoxil. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng adefovir dipivoxil, $C_{20}H_{32}N_5O_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương với 10 mg adefovir dipivoxil vào bình định mức 50 ml. Thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT), lắc để hòa tan và thêm cùng dung môi đến định mức, lắc đều, lọc.